ITEM 330 : PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DE MEDICAMENTS

ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIENS

= AINS : ensemble des médicaments symptomatiques à action rapide inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine, par inhibition des cyclo-oxygénases (Cox). Action rapide ?
- 4 % des prescriptions médicamenteuses.
- AINS classiques : **aspirine dose anti-inflammatoire** (**> 500 mg/j**), **ibuprofène, fénoprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, flurbiprofène, acide méfénamique.**
- Inhibiteur sélectif de la Cox1 plaquettaire : **aspirine à dose anti-agrégante** (**≤ 300 mg/j**).
- Inhibiteur sélectif de la Cox2 : **célécoxib** (Celebrex®), **parécoxib** (Dynastat®), **étoricoxib** (Arcoxia®).
- Inhibiteur préférentiel de la Cox2 : **méloxicam.**

PHYSIO

Prostaglandines = **eicosanoïdes** d'action locale, mais de distribution quasiubiquitaire.
- Synthèse à partir de l'**acide arachidonique**, issu des **phospholipides membranaires** grâce à la **Cox.**
- **Cox1** = rôle physiologique :
  - **Cytoprotection de la muqueuse gastrique.**
  - **Préservation de la fonction rénale.**
  - Production de **thromboxane A2** (vasoconstrictive et pro-agrégante) par les **plaquettes.**
- **Cox2** = rôle pathologique :
  - **Fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire.**
  - En partie bénéfique : **fonction rénale, cicatrisation, ovulation**…
  - Synthèse de **prostacycline** (vasodilatatrice et antiagrégant) par les **cellules endothéliales.**

EFFETS

- **Action antipyrétique** : baisse la fièvre, quelle qu'en soit l'origine (infectieuse, inflammatoire, néoplasique).
→ Une diminution de température peut être observée même en l'absence de fièvre (à l'inverse du paracétamol).
Les AINS agissent sur l'hypothalamus pour régulier la température corporelle.
- **Action antalgique** = **analgésique** : (ex : Ibuprofène 200 mg).
  - **Aigu** : douleur dentaire, post-opératoire, post-trauma, céphalée, migraines, colique néphrétique, dysménorrhée…
  - **Chronique** : affection rhumatologique inflammatoire ou dégénérative, douleur néoplasique…
- **Action anti-inflammatoire** : principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, généralement à posologie plus élevée que l'effet antipyrétique et antalgique (ex : Ibuprofène 400 mg).
Action sur les PNN.
- **Action anti-agrégante** : tous les AINS interfèrent avec la fonction plaquettaire mais surtout l'aspirine. L'aspirine inhibe de façon irréversible la COX1, ce qui inhibe la formation de thromboxane A2. L'effet antiagrégant de l'aspirine ne réclame que de faibles doses et persiste une semaine après l'arrêt du traitement.

VOIES

- **Voie générale :** voie orale (très bonne biodisponibilité > 90 %), voie rectale, voie intramusculaire (en contexte d'urgence), ou voie intraveineuse.
- **Voie locale** (gels ou pommades) : soulagement des douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, ou une arthrose de petites articulations → risque d'hypersensibilité locale, voire générale (faible passage systémique).
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX 2 (**coxibs**) ne sont administrables que par voie orale.

PK

- **Résorption :** acide faible lipophile, pic plasmatique atteint en 30 minutes à 2 h, retardée par l'alimentation.
- **Diffusion** : **fixation forte à l'albumine > 90 %. Risque d'interaction thérapeutique.**
- **Métabolisme hépatique** en métabolite inactif puis **élimination rénale** (majoritaire 60 %) ou **fécale avec cycle entéro-hépatique.**

INTERACTIONS

Interactions pharmacocinétiques	AINS (en général)	- Digoxine, lithium, aminosides, méthotrexate (forte dose). - Diminution de l'élimination rénale. - Risque de toxicité.
	Aspirine forte dose	- Warfarine, acétazolamide, acide valproïque. - Augmentation de l'effet anticoagulant. - Diminution de l'élimination rénale.
	Salicylés	- Phénytoïne, acide valproïque, acétazolamide. - Compétition sur la fixation aux protéines plasmatiques.

<table>
<tr><td></td><td>Interactions pharmacodynamiques</td><td colspan="4">AINS + antihypertenseurs (bêtabloqueurs, IEC, diurétiques).
→ Diminution de l'effet antihypertenseur.

AINS + anticoagulants.
→ Risque de saignement digestif.

AINS + sulfonylurées (salicylés).
→ Augmentation de l'effet hypoglycémiant.

AINS + corticoïdes.
→ Risque de saignement gastro-intestinal.

AINS + ciclosporine.
→ Augmentation de la néphrotoxicité.</td></tr>
<tr><td>DEMI-VIE</td><td>Courte < 10 h
- Kétoprofène Profénid®
- Flurbiprofène
- Ibuprofène
- Fénoprofène
- Acide niflumique
- Acide tiaprofénique
- Diclofénac Voltarène®
- Alminoprofène
- Nimésulide</td><td>Intermédiaire 10-18 h
- Sulindac
- Naproxène
- Naproxène sodique
- Etodolac
- Méloxicam</td><td>Longue > 24 h
- Phénylbutazone
- Piroxicam
- Tenoxicam</td><td colspan="2">Libération prolongée
- Indométacine
- Kétoprofène LP
- Diclofénac LP</td></tr>
<tr><td rowspan="4">EI</td><td rowspan="2">Digestif</td><td colspan="4">- Troubles digestifs (fréquent, résolutif à l'arrêt) : dyspepsie, gastralgie, nausées, diarrhée.
- Ulcération du grêle ou du côlon.
- Œsophagite.</td></tr>
<tr><td>Ulcère gastro-duodénal</td><td colspan="3">- Asymptomatique dans 50 % des cas.
- Symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie, perforation) : 2 à 4 cas/100 patients-années pour les AINS classiques, baisse du risque de 50 % avec les coxibs.
- FdR :
• Posologie élevée ou association d'AINS.
• Âge > 60 ans (> 65 ans dans collège de Douleur/Soins palliatifs).
• Antécédents d'ulcère gastroduodénal.
• Prise concomitante d'anticoagulant (AVK), corticoïdes, antiagrégant plaquettaire (aspirine faible dose, clopidogrel), ISRS.
• Autres : H. pylori, polyarthrite rhumatoïde.
- Prescription associée d'IPP à demi-dose (ou oméprazole pleine dose 20 mg/j) en cas de FdR.</td></tr>
<tr><td>Allergie</td><td colspan="4">- Allergie aux AINS : prurit, éruption, stomatite, rhinite, bronchospasme, asthme et plus rarement œdème de Quincke, voire choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell.
- Syndrome de Widal : asthme + polypose naso-sinusienne + allergie à l'aspirine.</td></tr>
<tr><td>Rénal</td><td colspan="4">- IRA fonctionnelle (baisse perfusion rénale avec baisse DFG par baisse synthèse de prostaglandine vasodilatatrice et vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule rénal) : dans la 1re semaine de traitement, réversible à l'arrêt, principalement sur terrain prédisposé (sujet âgé, IRC, insuffisance cardiaque, sd néphrotique, cirrhose décompensée, déshydratation, régime sans sel, diurétique, IEC/ARA2).
- Rétention hydro-sodée : OMI, HTA, décompensation d'insuffisance cardiaque.
- Hyporéninisme-hypoaldostéronisme (sur IRC ou favorisée par les IEC) : hyperkaliémie, hyponatrémie.
- Néphropathie glomérulaire : en moyenne après 6 mois de traitement, réversible à l'arrêt.
- Néphropathie tubulo-interstitielle allergique : en début de traitement.</td></tr>
<tr><td>Cardio-vasculaire</td><td colspan="4">- Accident thrombotique artériel (IDM, AVC) : notamment pour les coxibs, risque existant pour tous les AINS sauf aspirine à dose anti-agrégante (élevé pour le diclofénac, faible pour le naproxène), lors d'une prescription au long cours.
- HTA (de novo ou déséquilibre) et rétention hydrosodée.</td></tr>
</table>

	Gynéco-obstétrique	- **Risque tératogène** en début de grossesse : contre-indiqué au 1er trimestre (sauf aspirine à faible dose). - Risque en fin de grossesse : • **Activité tocolytique** (retard de l'accouchement). • Risque de **fermeture prématurée du canal artériel** et d'**insuffisance rénale fœtale/néonatale** à partir du 6e mois. - **Contre-indiqué en cas d'allaitement.**
	Autres	- Troubles neurosensoriels : **céphalées, vertiges, acouphènes**… - **Hépatite médicamenteuse allergique** ou **toxique.** - **Hémato :** anémie (sur saignement ++ mais parfois hémolytique).
CI	Absolue	- Allergie. - **Grossesse 3 premiers mois** (sauf aspirine à faible dose) **et > 24 SA** et **allaitement.** - **Insuffisance hépatique** ou **rénale** sévère (y compris topiques). - **Insuffisance cardiaque** sévère. - **Ulcère gastroduodénal** évolutif, **ulcère peptique** ou **saignement digestif récurrent** non exploré (≥ 2 épisodes). - Syndrome de Widal. - **Coagulopathie** constitutionnelle ou acquise. - Cardiopathie ischémique, AVC, AOMI, IC congestive (coxibs, diclofénac).
	Relative	- Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou RGO sévère. - Néphropathie ou insuffisance rénale. - Âge **> 70 ans.** - Asthme. - MICI. - AVK, antiagrégant plaquettaire. - IEC, ARA 2 (risque rénal et d'hyperkaliémie). - ISRS (risque d'hémorragie digestive). - Lithium (car risque d'augmentation de la lithiémie), digoxine, aminoglycosides. - Méthotrexate forte dose (risque de toxicité hématologique). - Éruption fébrile de l'enfant (varicelle : risque de syndrome de Reye).
MODALITÉS DE PRESCRIPTION		Choix de l'AINS : selon le profil de sécurité d'emploi et les facteurs de risque individuels du patient. - En cure courte pour le traitement des douleurs aiguës. - Posologie antalgique inférieure à la posologie anti-inflammatoire.
	Indications	- **AINS hors liste** (faiblement dosés, sans ordonnance) : traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles en automédication. - **AINS de liste II** : traumatologie (entorse), ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique), états fébriles. - **Autres AINS de liste I** : affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatisme inflammatoire aiguë ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgie aiguë). - **Phénylbutazone** (liste 1) : accès microcristallins, poussées aiguës de rhumatismes articulaires (durée < 7 jours), spondylarthrite inflammatoire après échec d'autres AINS peu prescrit en pratique.
	Posologies	**Posologies anti-inflammatoires de l'aspirine et des salicylés.** - Chez l'adulte : • Posologie anti-inflammatoire : 3 à 5 g/jour. • Posologie maximale : 6 g/jour. • Administration : en 3 à 4 prises par jour, pendant les repas. • En pratique, l'aspirine n'est plus utilisée comme anti-inflammatoire. - Chez l'enfant : • 1 à 3 ans : max 80 mg/kg/jour, en 4 prises espacées de 6 heures. • > 4 ans : max 100 mg/kg/jour.

	Règles pratiques d'utilisation des AINS	- Efficacité : surtout sur les **douleurs aiguës**, en dose unique ou courte durée (éviter au long cours). - Comparaison : pas de hiérarchie claire entre AINS pour l'effet antalgique. - Posologies : plus faibles si but antalgique que si but anti-inflammatoire. - **Effets secondaires : toujours présents**, même à faible dose (digestifs, etc.) - **Échec d'un AINS ≠ inefficacité d'un autre.** - Prescription selon recommandations : • Pas de traitement prolongé hors poussée. • Pas de doses > aux recommandations. • Voie IM max 2-3 jours. • **Prudence chez les patients à risque (AVK, sujet âgé, IR…)** • Ne pas associer AINS + IEC, diurétiques, ARA II, aspirine (hors indications précises). - Précautions terrain : • **CI à partir du 6e mois de grossesse.** • IPP si > 65 ans ou risque digestif. • Éviter chez sujets âgés polymédiqués, avec surveillance stricte si nécessaire. - Informer le patient : • . Modalités, effets indésirables, signes d'alerte, risques de l'automédication.
	Précautions	- **Dose** et **durée minimale.** - **Patient à risque digestif** (> 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodénal, traitement anticoagulant) : **coxib** ou association à un **IPP** (lansoprazole, oméprazole) ou au **misoprostol** (prostaglandine de synthèse). - Arrêter le traitement et consulter si : signes d'alertes digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéo-muqueux.
	Surveillance	- Clinique : **PA, épigastralgie, symptômes digestifs, manifestations cutanées** (souvent durant le 1er mois), **infections.** - Contrôle dans les jours suivant l'introduction : **INR** si AVK, **PA** si antihypertenseur, **lithémie**, **créatininémie** et **diurèse** si risque rénal, **état cardio-pulmonaire** si insuffisant cardiaque.

DIURÉTIQUES

Diurétique = ↗ l'élimination rénal de sodium et d'eau par inhibition de la réabsorption rénale de sodium. Permettent de négativer la balance hydrosodée.
- **99 %** du Na filtré est réabsorbé, dont **2/3** au niveau du **tube contourné proximal** et **25 %** au niveau de l'**anse de Henlé.**

CLASSIFICATION

- Action sur des pompes Na-K ATPase dépendante des membranes baso latérales : indispensable au transport du sodium.

→ Chaque segment du néphron a un mécanisme d'entrée du sodium unique, la branche du TCP réabsorbe **60-65 %** du sodium, la branche de Henlé réabsorbe **20-25 %**, le TCD **6-8 %** et le tube collecteur **1-3 %.**

Diurétiques proximaux		- Non utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux ou de l'HTA. **- Inhibiteur de l'anhydrase carbonique au niveau du tube contourné proximal : acétazolamide.** **- Substances osmotiques : mannitol, glycérol.**
Inhibiteur de SGLT2 *(Collège Pharmaco)*		= Inhibiteurs du **co-transporteur sodium-glucose** : Dapagliflozine, Empagliflozine, Canagliflozine. - Bloque ces récepteurs au niveau du **tube contourné proximal** engendrant une **perte urinaire de sodium et de glucose**. - Indiqués en cas de **diabète de type II** et plus récemment en cas **d'insuffisance cardiaque à FE altérée.** - Effets indésirables : • Augmentation du **risque d'infection génital** (liée à la glycosurie) et de **gangrène de Fournier.** • Augmentation du risque **d'acido-cétose euglycémique.**
Diurétiques de l'anse		= Inhibe la réabsorption de Na dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. **Furosémide** (Lasilix®), **bumétanide** (Burinex®), **piretanide** (Eurelix®). - Action rapide en 5 minutes par voie IV ou en 30 minutes par voie orale, demi-vie = 1 h. - Effet natriurétique proportionnel à la dose. - Inhibe cotransport actif **Na/K/2 Cl** situé sur la membrane apicale de la cellule. - Élimine le calcium. - Autre effet : **vasodilatation veineuse** (indépendante de l'effet rénale), surtout par voie IV, rapide ; augmente aussi excrétion Mg et Ca. → 50 % de biodisponibilité par voie orale : dose orale = 2 x dose IV.
	Mode d'action	= **Inhibition directe** de la réabsorption de Na, K et Cl par compétition avec le site Cl du co-**transporteur Na-K-2Cl** des cellules du **segment ascendant de l'anse de Henlé.** - **Inhibe la réabsorption du Ca et Mg** par ↗ du gradient électrique transépithéliale.
	Effet	- Excrétion jusqu'à **20-25 %** de la quantité de Na filtrée.

<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td rowspan="3">Diurétique thiazidique</td><td colspan="2">= Sulfamidés, dérivés du benzothiazine : inhibe la réabsorption de sodium dans la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.
- Hydrochlorothiazide (Esidrex®), indapamide (Fludex®), chlortalidone (Hygroton®).
Délai et durée d'action plus long que les diurétiques de l'anse.</td></tr>
<tr><td>Mode d'action</td><td>= Inhibition directe de la réabsorption de NaCl par compétition avec le site Cl du cotransporteur NaCl de la membrane apicale des cellules du tube distal.
- Stimule indirectement la réabsorption de calcium par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale (parallèle au sodium).</td></tr>
<tr><td>Effet</td><td>- Effet plus faible : excrétion jusqu'à 5 à 10 % du sodium filtré.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Diurétique du tube collecteur cortical</td><td colspan="2">= Épargneurs de potassium : s'oppose à l'échange Na/K au niveau du tube collecteur cortical.
- Indépendant de l'aldostérone : amiloride (Modamide®), triamtérène.
- Antialdostérones : spironolactone (Aldactone®), éplérénone (Inspra®).</td></tr>
<tr><td>Mode d'action</td><td>= Action au niveau du canal épithélial sodique ENaC de la membrane basale des cellules corticales du tube collecteur, permettant le passage de Na selon un gradient favorable.
- Favorisé par l'aldostérone : augmente le nombre de canaux sodés et de pompes Na-K - ATPase dépendante → majore le gradient de Na.
- Amiloride : inhibe directement les canaux sodés.
- Antialdostérone : compétition avec le récepteur intra-cytosolique de l'aldostérone.</td></tr>
<tr><td>Effet</td><td>- Effet faible : excrétion de 1 à 3 % du sodium filtré.
- Surtout utilisé en association avec un autre diurétique pour prévenir la fuite de K+.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">CONSÉQUENCES</td><td colspan="3">= Natriurèse importante (dans les 6 h suivant l'administration pour le furosémide), puis ralentie dans les 18 h suivantes par l'hypovolémie et la stimulation des mécanismes de rétention hydrosodée.
- Effet immédiat : réduction du volume plasmatique, entraînant une baisse du débit cardiaque non entièrement compensée par l'élévation des résistances périphériques → effet antihypertenseur.
- Effet chronique (plus discuté) : maintien d'une diminution de la volémie, compensée par les mécanismes anti-natriurétiques (activation du SRA et du système sympathique).
→ La prise de diurétique permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée.</td></tr>
<tr><td>Induction d'une balance sodée négative</td><td colspan="2">- Apports sodés faibles.
→ À ne pas remplacer par du sel de régime (KCl) : risque d'hyperkaliémie.
- Diurétique de longue durée d'action, pris à dose constante.
- Dose de diurétique suffisante pour induire une diurèse responsable d'une hypovolémie.</td></tr>
<tr><td>Mécanisme de résistance</td><td colspan="2">- Surtout après prise chronique de diurétiques de l'anse : hypertrophie des cellules tubulaires distales avec ↗ de l'activité Na-K-ATPase en aval de l'anse.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">INDICATIONS</td><td>Insuffisance cardiaque</td><td colspan="2">- Diurétique de l'anse ± diurétique thiazidique en cas de rétention hydrosodée (œdèmes réfractaires).
- Renforcé par l'ajout d'antialdostérone type spironolactone à la dose de 25-50 mg/j (épargne potassique, action anti-fibrosante) et éplérénone → amélioration de la survie dans l'insuffisance cardiaque évoluée.
- En cas de voie IV : effet natriurétique peut s'apprécier par la mesure de la natriurèse sur un échantillon d'urines, prélevé 2 h après l'injection → si NaU > 50 mEq/L, la réponse est considérée comme efficace.
- Inhibiteur de SGLT2 en cas de FEVG altérée (Recommandation ESC 2020).</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td colspan="2">- Diurétiques thiazidiques à la posologie de 12,5-25 mg/j : en 1re intention, surtout chez les sujets noirs et les personnes âgées.
- Associé préférentiellement à un bloqueur du SRA (IEC/ARA2).
- Cas particuliers :
• Hyperaldostéronisme primaire : traité par spironolactone.
• IRC avec DFG < 30 mL/min : diurétiques thiazidiques peu efficaces, épargneurs de K+ dangereux → diurétiques de l'anse (furosémide 40-500 mg/j).
- Il est nécessaire de surveiller la kaliémie.</td></tr>
<tr><td>Autres indications</td><td colspan="2">- Rétention sodée (décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique, syndrome néphrotique) : diurétiques de l'anse préférentiellement ± spironolactone ou amiloride.
- Hypercalcémie majeure : indication possible de furosémide (rare), sous réhydratation parfaite et surveillance clinique et biologique rapprochée.
- Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique : diurétique thiazidique (hypocalciuriant).
- Glaucome chronique : acétazolamide (baisse de la pression intra-oculaire).
- Mal des montagnes : acétazolamide (diminution de l'œdème cérébral).
- Diabète de type II : Inhibiteur de SGLT2.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">DÉBUT</td><td>- Choix du traitement selon : la pathologie traitée, la fonction rénale, la kaliémie, les comorbidités.
- Bilan préthérapeutique : créatininémie, urémie, kaliémie, calcémie, glycémie à jeun.
- Début à posologie minimale efficace.
- Contrôle de l’efficacité thérapeutique et du bilan biologique à 15 jours, puis tous les 6 à 12 mois.
- Interrompre les diurétiques si possible 24 à 48 h avant une injection de produit de contraste iodé.</td></tr>
<tr><td colspan="2">PRÉCAUTIONS D’UTILISATION ET SUIVI</td><td>- Réduction des apports sodés pour améliorer l’efficacité :
• 5 g NaCl/j en cas d’insuffisance rénale ou HTA.
• 2 à 4 g NaCl/j en cas d’insuffisance cardiaque ou syndrome œdémateux.
- Surveillance pour juger l’efficacité : perte de poids, amélioration de la PA.
- En cas d’insuffisance rénale aiguë avec DFG < 30 mL/min : les thiazidiques peuvent être maintenus, les diurétiques distaux doivent être arrêtés et les diurétiques de l’anse sont très efficaces.
- Dépistage des complications :
• Troubles hydroélectrolytiques : dyskaliémies, hyponatrémie.
• Déplétion sodée trop marquée : hypotension orthostatique (attention si association à un bloqueur du SRAA).</td></tr>
<tr><td rowspan="6">EFFETS SECONDAIRES</td><td>Déplétion volémique</td><td>= Tous les diurétiques.
- Favorisée par une diarrhée, un syndrome infectieux, une forte chaleur…
- Risque d’insuffisance rénale fonctionnelle, surtout en cas de prise associée d’IEC/ARA2.</td></tr>
<tr><td>Hypokaliémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques proximaux et diurétiques de l’anse, à moindre degré avec les diurétiques thiazidiques (↘ discrète de la kaliémie).
- Surtout en cas :
• D’apports sodés élevés (↗ échange Na-K dans le tube collecteur).
• D’hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.
- Suivi :
• Dosage de la kaliémie : avant tout traitement, puis régulièrement.
• Si kaliémie ≤ 3,6 :
○ Compensation alimentaire : aliments riches en K.
○ Adjonction d’un diurétique épargnant le potassium.</td></tr>
<tr><td>Hyponatrémie</td><td>= Surtout avec les diurétiques thiazidiques.
- Surtout chez le sujet âgé ayant une prise de boisson trop abondante, un régime désodé et/ou une autre cause d’hyponatrémie (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie).
- Favorisée par une déshydratation extracellulaire (diarrhée, syndrome infectieux, fortes chaleurs). Déshydratation.</td></tr>
<tr><td>Hyperkaliémie</td><td>= Diurétiques épargneurs de potassium.
- Surtout si : insuffisance rénale, néphropathie diabétique, IEC/ARA2, prise d’AINS ou supplémentation potassique.
- Triple association IEC-ARA2-anti-aldostérone : formellement contre-indiquée.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Hypomagnésémie : diurétique de l’anse surtout, possible sous diurétique thiazidique.
- Alcalose métabolique : diurétique de l’anse et diurétique thiazidique (contraction volémique et augmentation de la réabsorption des bicarbonates).
- Acidose métabolique : diurétiques proximaux et diurétiques épargneurs de K+.</td></tr>
<tr><td>Métabolique</td><td>- Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie : généralement modérée et transitoire.
- Hyperuricémie : possible avec tous les diurétiques (sauf spironolactone), rarement symptomatique (goutte), n’est pas un facteur de risque cardio-vasculaire.
- Hyperglycémie : diurétique de l’anse et thiazidique, dose-dépendant.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Thiazidique et acétazolamide : allergie aux sulfamides.
- Spironolactone : gynécomastie (largement moindre depuis l’éplérénone), impuissance chez l’homme, troubles menstruels chez la femme.
- Baisse de clairance du lithium : surveillance rapprochée.
- Diurétique de l’anse : ototoxicité à forte dose chez l’insuffisant rénal (rare).</td></tr>
<tr><td colspan="2">IRC</td><td>- Diurétiques thiazidiques : perdent leur efficacité en cas d’insuffisance rénale < 30 ml/min.
- Diurétiques distaux : risque d’hyperkaliémie grave donc contre-indiqués en cas d’insuffisance rénale sévère.
→ Seuls les diurétiques de l’anse conservent leur efficacité : indiqués en cas de clairance < 30 ml/min, possiblement à forte posologie.</td></tr>
</table>

Diurétique	Site d'action	Mode d'action	Fraction excrétée (FE) du Na	EI	Indication
Acétazolamide	**Tubule proximal**	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie Acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétique de l'anse	**Anse large ascendante**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na - K-2Cl	20-25 %	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hypomagnésémie** **Déshydratation** **Hyponatrémie** **Hyperglycémie** **Hypotension orthostatique** Ototoxicité Torsade de pointe (hypoK)	**Syndrome œdémateux** **OAP** **Insuffisance cardiaque** **HTA** si insuffisance rénale
Diurétique thiazidique	**Tube distal**	Inhibiteur direct du co-transporteur Na - Cl	5-10 %	**Hypokaliémie** **Hyperuricémie** **Hyperglycémie** Déshydratation Hyponatrémie Hypotension orthostatique Torsade de pointe Alcalose	**HTA** (sans insuffisance rénale) **Syndrome œdémateux** (potentialise les effets du diurétique de l'anse)
Diurétique épargneur de potassium	**Tube collecteur cortical**	Blocage du canal épithélial sodique Effet anti-aldostérone	1-3 %	**Hyperkaliémie** **Acidose métabolique** **Gynécomastie** (spironolactone) Insuffisance rénale Déshydratation Hyponatrémie Acidose Impuissance et tb menstruels	**HTA** **Hyperaldostéronisme primaire** **IC avec FE basse** **Eplérénone : post IDM avec FEVG < 40 %**

Diurétique	Na	K	Ca	Mg	pH
Diurétique de l'anse	↘	↘	↘	↘	↗
Diurétique thiazidique	↘	↘	↗	↘	↗
Diurétique épargneur de potassium	↘	↗	o	o	↘
Acétazolamide	↘	↘	o	o	↘

GLUCOCORTICOÏDES

= Anti-inflammatoires stéroïdiens.
- **Hydrocortisone** : hormone du stress, synthèse par les surrénales environ **20 mg/jour.**
- **Corticoïdes de synthèse** (substitution, hydroxylation) : action anti-inflammatoire, immunosuppressive et anti-allergique.

PHYSIO

- Traverse la membrane cellulaire pour se lier au **récepteur nucléaire dans le cytoplasme** puis migration dans le noyau.
- **Activité inhibitrice** via la **réduction de synthèse de NF-κB** : **IL1, TNF α, interféron γ** surtout, et **GM-CSF, IL3, 4, 5, 6** et **8.**
- **Diminue la transcription de phospholipase A** : baisse de libération d'acide arachidonique → baisse de leucotriènes et prostaglandines.
- **Inhibe l'expression des molécules d'adhérences sur les cellules endothéliales** (ICAM-1…).

PROPRIÉTÉS

Anti-inflammatoire

DCI	Nom	Durée	Dose anti-inflammatoire	Anti-inflammatoire	Minéralo-corticoïdes
Cortisone	Cortisone®	Courte (8 à 12 h)	25 mg	0,8	0,8
Hydrocortisone	Hydrocortisone®		20 mg	**1**	**1**
Prednisone	Cortancyl®	Intermédiaire (12 à 36 h)	5 mg	**4**	0,8
Prednisolone	Solupred®		5 mg	**4**	0,8
Methylprednisolone	Médrol®		4 mg	**5**	0,5
Betaméthasone	Celestene® Betnesol®	Longue (36 à 72 h)	0,75 mg	**25**	0
Dexaméthasone	Dectancyl® Decadron®		0,75 mg	**30**	0

- **Anti-allergique** et **immunosuppressive** : pour des doses plus élevées (1-2 mg/kg) que la dose anti-inflammatoire (0,1 mg/kg).
- Action générale (soins palliatifs et soins de support) : **antiémétique, orexigène, co-antalgique**…

EI

Hydro-électrolytique	- **Hypokaliémie** : variable, souvent aux fortes doses. - **Rétention hydro-sodée** = **œdème, HTA** : surtout > 20 mg d'équivalent prednisone/jour.
Métabolique	- **Intolérance au glucose**, voire **diabète cortico-induit** (pouvant persister à l'arrêt). - **Redistribution graisseuse** : obésité facio-tronculaire (faciès cushingoïde, buffalo neck). - **Dyslipidémie.** - **Catabolisme protidique, sd d'hypercorticisme iatrogène** (sd de Cushing iatrogène).
Osseuse	- **Ostéoporose** : perte osseuse de **4 à 10 %/**an, surtout les 6 premiers mois, essentiellement trabéculaire (vertébral), risque augmenté chez les personnes âgées et femmes ménopausées, pour des doses prolongées > 7,5 mg/j > 3 mois. - **Ostéonécrose épiphysaire aseptique** : peut toucher toutes les épiphyses, principalement de la **tête fémorale** (chez l'adulte) ou des **condyles fémoraux** (chez l'enfant), pour des doses élevées.
Musculaire	- **Myopathie proximale**, **amyotrophie proximale** : remplacement des muscles par un tissu graisseux (pouvant masquer l'amyotrophie), portant surtout sur les quadriceps, avec **gêne à la marche** et **risque de chute.**
Chez l'enfant	- **Retard de croissance** avec cassure de la courbe de croissance : ↑ par la prise 1 jour/2.
Digestive	- Favorise les **ulcères gastriques** en association aux AINS. - Favorise la **perforation colique** en cas de diverticulose. - **Stéatose hépatique** (retardé et insidieux).
Neuro-psychique	- Effet psycho stimulant, euphorisant : **insomnie, agitation motrice, boulimie, hyperactivité.** - **Décompensation d'état maniaque.** - **Psychose hallucinatoire.** - **État anxio-dépressif** (plutôt au long cours).
Oculaire	- **Cataracte** : notamment sous-capsulaire postérieure, tardive, possible même à faible dose. - **Glaucome chronique.**
Cutanée	- **Acné du visage et du dos.** - **Hématome/ecchymose**. - **Hypertrichose.** - **Vergetures** abdominales et des cuisses. - **Lipomatose** ou **lipodystrophie épidurale**. - **Fragilité vasculaire, lésions purpuriques**. - **Retard de cicatrisation.** - **Atrophie cutanée**. - **Folliculite.**
Génital	- **Aménorrhée.** - **Impuissance.**

	Infectieuse	= Effet immunosuppresseur à partir d'une dose > 20 mg/j d'équivalent prednisone au long cours. - **Reviviscence d'infection latente** : **tuberculose, toxoplasmose, anguillulose, herpès, zona.** - **Surinfection** (masquée par l'effet anti-inflammatoire).
	Hématologique	- **Hyperleucocytose à PNN** avec **baisse des éosinophiles et des basophiles.** - **Lymphopénie** transitoire (surtout après bolus de corticoïdes).
	Syndrome de sevrage	- Nausées, fatigue, faiblesse, arthralgies. - Syndrome dépressif.
MODALITÉS DE PRESCRIPTION	Administration	- Systémique : • **Orale** : **cure courte** (< 15 jours) ou **prolongée** (> 3 mois). • **Bolus IV** : 500 à 1000 mg de méthylprednisolone sur 3 jours consécutifs. Pour des situations de grande urgence. Relai par corticothérapie orale. - Locale : **dermatologique** (crème, pommade, lotion), **pulmonaire** (inhalée), **oculaire** (collyre), **articulaire** (infiltration intra- ou péri-articulaire) dissémination systémique faible.
	Indications rhumatologie	**Corticothérapie par voie générale :** - Névralgies cervicobrachiales (NCB) sévères et rebelles. - Polyarthrite rhumatoïde (PR) et certaines polyarthrites. - Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) et artérite à cellules géantes. - Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux systémique, vascularites, myosites, sarcoïdose… **Injections locales de corticoïdes (infiltrations)** : - Injections intra-articulaires : arthrite inflammatoire et arthrose périphérique en poussée (si phénomènes congestifs). - Injections péri-articulaires : tendinopathie, bursite. - Injections canalaires : syndromes canalaires (canal carpien). - Injections épidurales : radiculalgies sciatiques ou crurales communes rebelles.
	Injections locales de corticoïdes (infiltrations)	- Modalités pratiques : **asepsie stricte**, adapter le volume (ou la quantité) injecté à la taille de l'articulation, repos de toute articulation portante pendant 24 heures. - Contre-indications : infection générale ou locale (articulaire ou de voisinage), troubles de la coagulation, hypersensibilité à l'un des constituants, matériel étranger (prothèse ou matériel d'ostéosynthèse). - Précautions à prendre si anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. - Complications particulières : **effets généraux liés à la diffusion systémique**, flush (bouffée vasomotrice, céphalées), rares réactions d'hypersensibilité immédiate (éruption, œdème de Quincke +/- choc), ruptures tendineuses et atrophies cutanées localisées. - Risque d'arthrite aiguë microcristalline : dans les 24 heures et ↑ en 1-2 jours.
	Bilan pré-thérapeutique	- Poids, taille, IMC, pression artérielle. - Comorbidité : diabète, maladie psychiatrique, HTA, ulcère gastrique évolutif, épisode infectieux. - Biologie : hémogramme, ionogramme sanguin, GAJ, bilan phospho-calcique, vitamine D. - Avant traitement prolongé : **radiographie thoracique**, **IDR/Quantiféron**, **recherche de foyers infectieux (ORL, urinaires)**, **EPS** (si séjour en pays tropical), bilan des FdRCV (**glycémie à jeun**, **bilan lipidique**), **ECG**, **ostéodensitométrie.**
	En cure courte	= Durée de **5 à 15 jours.** - Posologie souvent élevée : **1 à 2 mg/kg/j** d'équivalent prednisone. - En 1 prise matinale (diminue le risque d'insomnie) ou 2 prises quotidiennes. - 40-60 mg pendant 5 jours puis décroissance en 4 jours. - Arrêt brutal sans risque (sauf rebond de la maladie si persistante). - Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation des corticoïdes.
	En cure prolongée	= Durée **> 3 mois.** - Posologie > 7,5 mg/j d'équivalent prednisone : variable selon l'indication = de **0,1 à 1-2 mg/kg/j.** - En 1 prise matinale si possible vers 8 h (diminue l'effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire). - Polyarthrite rhumatoïde : 0,1 mg/kg. - Lupus, conectivite, artérite à cellules géantes : 1-2 mg/kg.

		Mesures préventives	- **Supplémentation en potassium** (**1 à 4** g/j) selon la dose et la durée. - **Régime hyposodé** : régime désodé uniquement si très fortes doses et IC. - **Régime diabétique** si patient à risque (atcds familiaux, obésité) : ↑ sucres rapides. - **Régime enrichi en lait et protéines.** - **Activité physique** régulière adaptée. - **Apport calcique** suffisant (1,1-1,2 g/jour) ± **supplémentation** si besoin. - **Supplémentation en vitamine D** (800 UI/j). - **Biphosphonate ou tériparatide (≥ 2 fractures vertébrales)** chez sujet à risque (antécédent de fracture à basse énergie, ≥ 70 ans, T-score ≤ -2,5 au rachis lombaire et hanche) si corticothérapie ≥ 3 mois et ≥ 7,5 mg/j. - **Correction des FdRCV.**
		Modalités d'arrêt	= Décroissance progressive pour éviter une reprise évolutive de la maladie : aucun schéma d'arrêt des corticoïdes n'est validé. - Diminuer de **10 mg** tous les 7 à 15 jours à forte posologie. - Puis **5 mg** tous les 15 jours à partir de **30 mg/j.** - Puis de **2,5 mg** tous les 15 jours à partir de **15 mg/j.** - Palier à **10 mg.** - Puis décroissance lente de l'ordre de **1 mg** tous les 15 à 21 jours.
		Test au Synacthène	= Injection IM ou IV de 250 µg de **Synacthène®** (ACTH de synthèse) après 1 semaine d'arrêt total des corticoïdes (utilité discutée). - Élévation de la cortisolémie = double en 1 h ou atteint > 580 nmol/L : arrêt possible. - Test négatif : **opothérapie substitutive** par **hydrocortisone.**
		FdR d'insuffisance corticotrope	- Posologie > 7,5 mg/j. - Prise en fin de journée (hausse de l'activité freinatrice de l'axe hypothalamo-hypophysaire). - Durée de traitement (atrophie des surrénales progressive). - Âge : enfant, personnes âgées. - Susceptibilité individuelle.
	Interaction	- Efficacité diminuée par les inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, millepertuis…) - Les corticoïdes peuvent également entraîner une diminution de leur efficacité.	
	Aucune contre-indication absolue à une corticothérapie.		

DERMOCORTICOÏDES

- **Activité anti-inflammatoire** : **vasoconstriction** avec **diminution de la perméabilité capillaire**, **diminution de la margination** et de la **diapédèse** des leucocytes, **diminution de la phagocytose** et de la **libération d'enzymes lysosomiales.**
- **Activité anti-prolifération** sur les cellules épidermiques, kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans et fibroblastes.
- **Activité immunosuppressive locale.**

CLASSIFICATION DE MCKENZIE

= Selon **l'activité vasoconstrictive cutanée** (corrélée à l'activité anti-inflammatoire).

Classe 4	Très fort	- **Clobétasol propionate** (Dermoval®, Clarelux®, Clobex®). - **Bétaméthasone dipropionate** (Diprolène®).
Classe 3	Fort	- **Bétaméthasone valérate** (Betesil®, Betneval®) et **dipropionate** (Diprosone®). - **Désonide** (Locatop®). - **Diflucortolone valérianate** (Nérisone®). - **Difluprednate** (Epitopic® 0,05). - **Fluticasone propionate** (Flixovate®). - **Hydrocortisone acéponate** (Efficort®) et **butyrate** (Locoïd®).
Classe 2	Modéré	- **Bétaméthasone valérate** (Célestoderm®). - **Désonide** (Locapred®, Tridésonit®). - **Difluprenate** (Epitopic®). - **Fluocortolone** (ultralan®). - **Triamcinolone acétonide** (Localone®).
Classe 1	Faible	- **Hydrocortisone** (Aphilan®, Hydracort®, Mitocortyl®).

INDICATION

Indication	- **Eczéma** : dermatite atopique, eczéma de contact. - **Psoriasis localisé.** - **Lichen.** - **Lichénification.** - **Prurigo.** - **Pemphigoïde bulleuse.** - **Lupus érythémateux chronique.**

		- **Cicatrice hypertrophique et chéloïde.** - **Vitiligo.** - **Pelade.**
	Contre-indication	- **Dermatose infectieuse.** - **Acné.** - **Rosacée.**
BIODISPONIBILITÉ	Galénique	- **Pommade** et **émulsion** : excipient gras, accroissant la pénétration par effet occlusif. - **Crème** : bonne pénétration avec effet occlusif moindre. - **Gels semi-solides.**
	Site	= Influence la pénétration : par rapport à l'avant-bras. - **Très faible** au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains. - **Forte** au niveau du cuir chevelu et du visage. - **Très forte** au niveau des paupières et du scrotum.
	Autres	- **Occlusion par pansement** : renforce la pénétration. - **Âge** : absorption plus importante chez le nouveau-né et moindre chez le sujet âgé. - **Type de dermatose** : absorption plus importante en cas d'altération de la barrière cutanée (eczéma…)
	Effet réservoir	= Accumulation dans la couche cornée avec relargage progressif : **1 application/jour** suffisante. - Sauf en cas d'altération de la couche cornée : **2 applications/jour** en cas de **pemphigoïde bulleuse.**
RÈGLE DE PRESCRIPTION	Classe	- Adaptée à l'indication et à la localisation.
	Galénique	- **Crème** (à privilégier, car plus agréable à appliquer). - **Pommade** : en cas de lésion sèche, squameuse et kératosique. - **Gel, lotion** : adapté aux plis et aux zones pileuses. - **Shampoing, mousse** : adapté au cuir chevelu.
	Quantité	- **Règle de 3** : **20 à 30 g/jour** pour 100 % de la surface corporelle → adapté à la surface atteinte. - **Unité phalangette** : dernière phalange de l'index (1,25 g) = **2 paumes de main** de surface corporelle.
	Durée	- Dermatose aiguë : application pendant quelques jours puis arrêt brutal après guérison. - Dermatose chronique : arrêt progressif en espaçant les applications pour éviter un effet rebond.
EI	En cas d'indication correcte et de modalités de prescription respectées, le risque d'effets indésirables est quasi-nul.	
	Atrophie	- **Épidermique** (réversible) : épiderme fin en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme. - **Dermique** : retard de cicatrisation, pseudo-cicatrices, télangiectasies, purpura, vergetures.
	Dermatite faciale	- **Acné induite.** - Aggravation ou induction d'une **rosacée.** - **Dermatite péri-orale.**
	Infection cutanée	- **Aggravation de l'éruption** en cas de mauvaise indication : dermatophyte, gale. - **Aggravation d'une infection** : herpès… - **Surinfection secondaire** (rare).
	Oculaire	= En cas d'application sur les paupières : **glaucome, cataracte.**
	Effet hormonal	- **Hypertrichose.** - **Hyperplasie sébacées.** - Effets généraux rares (faible passage systémique).
	Dermatose non contrôlée	- **Effet rebond.** - **Dépendance.**
	Autres	- **Hypopigmentation.** - **Granulome glutéal infantile.** - **Eczéma de contact allergique** aux corticoïdes ou à un excipient.